Aus der
**Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität München.**
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Leo Ritter v. Zumbusch).

# Beitrag zur Frage nach der Pathogenese des Erythema exsudativum multiforme Hebrae.

## INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer hohen medizinischen Fakultät der

Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

**MARA IWANOWA**
aus Vidin (Bulgarien).

München 1927

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät München.

Referent: Oberarzt Privat-Dozent Dr. Julius K. Mayr.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern gewidmet.

In neuerer Zeit hat die Auffassung von der nosologischen Spezifität bestimmter toxisch-septischer Ex- und Enanthemmorphen immer mehr an Boden verloren und dafür der Anschauung Platz gemacht, daß dieselben keine selbständigen Krankheitsbilder, sondern Syndrome verschiedenster Genese seien.

Aus der Fülle der in der Literatur niedergelegten Einzelbeobachtungen seien nur die von Asal-Falk's angeführt, wonach die bisher als streng pathognomonisch angesprochenen Koplik'schen Flecke auch bei anderen Krankheiten (Grippe) als nur bei den Morbillen anzutreffen sind. Ebenso findet sich die für das Scarlatina-Exanthem bisher als charakteristisch angesprochene Aussparung des Kinndreiecks auch bei anderen das Gesicht in Mitleidenschaft ziehenden generalisierten makulösen Exanthemformen.

Diese Tatsachen erschweren eine Klassifizierung der Ex- und Enantheme toxisch-septischer Natur außerordentlich: einerseits ist bei einer Einteilung nach morphologischen Gesichtspunkten unserem kausalen Bedürfnis nicht gedient und andererseits wird eine Klassifizierung unter Einbeziehung der ätiologischen Ursachen gekünstelt und unvollständig sein.

Am praktischsten erwies sich bei dem heutigen Stand unseres unvollständigen Wissens über diese Fragen eine nicht zu kleinlich gefaßte morphologische Einteilung unter Berücksichtigung dessen, was uns als ätiologische Grundursache festzustehen scheint.

Eine Fülle von Beobachtungen hat gezeigt, daß eine und dieselbe Ursache — sei sie nun infektiösbakterieller oder toxischer Natur — ganz verschiedene Erythemformen hervorzurufen vermag und ebenso, daß die gleiche Exanthemform eine ganz verschiedene

Genese haben kann. Hinzu kommt auch die Tatsache, daß gleiche Exanthemformen ein pathologisch-anatomisch differentes Bild zeigen können.

Die verschiedenen Erythemformen sind im Rahmen der Diagnostik nur symptomatisch zu verwerten und es muß unser Bestreben sein, die jeweilige Aetiologie klarzustellen um nach Möglichkeit eine kausale und nicht nur symptomatische Therapie einleiten zu können.

Die vorliegende Arbeit hat sich nun in erster Linie mit den dem sogenannten Erythema exsudat. multif. ähnlichen Ex- und Enanthemen septisch-toxischer Genese zu befassen. Der Begriff des Eryth. exsud. multif. wurde von Hebra als ein scharf umrissenes Krankheitsbild aufgestellt; nach seiner Auffassung stellt das E. e. m. eine typisch verlaufende, infektiöse Krankheit epidemischer Natur dar, welche nicht kontagiös ist und durch einen bisher unbekannten Infektionserreger ausgelöst wird.

Es sei zunächst kurz auf die Morphologie dieses von Hebra beschriebenen Krankheitsbildes eingegangen. Den Haut- und Schleimhauterscheinungen gehen Prodromalerscheinungen voraus: Mattigkeit, Kopfschmerzen, Gliederreißen. Die Hauteffloreszenzen des E. e. m. stellen sich mit großer Gleichmäßigkeit ein. Zuerst treten an der Dorsalfläche der Hände und Füsse rote, papulöse Effloreszenzen auf, die sich im Verlaufe einiger Stunden peripher bis zur Dimension eines Pfennigs, Markstückes und darüber vergrößern. Nach wenigen bis 24 Stunden sinkt der zentrale, zuerst aufgetretene Teil der Effloreszenz ein und nimmt eine zyanotische, bläuliche Färbung an. Eng an diesen ersten Schub sich anschließend oder nach einem Intervall, das mehrere Tage dauern kann, zeigen sich neue Schübe, die gewöhnlich denselben Charakter, wie die ersten Effloreszenzen tragen, aber die angrenzenden Körperteile ergreifen; der Reihe nach: die Vorderarme und Unterschenkel, die Oberarme, zuletzt den ganzen Körper. Das Gesicht kann zu

gleicher Zeit mit dem ersten Schub befallen werden und auch — und dies ist gewöhnlich der Fall — etwas später. Auf Druck schwindet die Rötung und läßt eine gelbliche braun-rote Färbung zurück, die alsbald die primäre Farbe wieder annimmt (Erythema papulatum, tuberculatum).

Vergrößern sich die Effloreszenzen, was unter Ausdehnung des wallförmigen roten Randes und unter Einsinken der zentralen Partien geschieht, so zeigen sich anuläre Formen. Durch Zusammentreten solcher Ringe entstehen serpiginöse Zeichnungen und Linien, welche je nach ihrer Gruppierung und Verschmelzung zu den Formen, welche als Erythema gyrat. marginatum, figuratum bezeichnet werden, Anlaß geben.

In manchen Fällen treten bei neuen Schüben die Effloreszenzen im Zentrum der schon bestehenden auf, sodaß kokardenförmige Bilder entstehen (Erythema iridis.

In anderen Fällen kommt es zur Bildung von Bläschen und Blasen über den papulösen Effloreszenzen (Erythema vesiculosum und bullosum).

Abweichungen von dem gewöhnlichen Krankheitsbilde kommen auch vor, indem der Ausschlag nur die oberen Extremitäten oder diese und den übrigen Körper befällt, während die Fußrücken und die unteren Extremitäten freibleiben. Die Erscheinungen werden manchmal auch in ihrem Aussehen modifiziert, indem kleinere oder auch größere Blutaustritte in die Effloreszenz hinein erfolgen, sowohl bei den papulösen, wie bei den bullösen Formen. Wolf teilt einen Fall mit, bei welchem sämtliche Blasen einen intensiv bluthaltigen Inhalt zeigten, ohne daß irgend ein Anhaltspunkt für diese Komplikation nachgewiesen werden konnte.

Neben der Haut werden in vielen Fällen auch Schleimhäute befallen. Auf den Lippen, dem weichen und harten Gaumen, den Tonsillen und den Genitalien findet man Erscheinungen des Erythems, welche der auf der Haut auftretenden Form entsprechen.

Trautman fand in 50 % Haut und Schleimhaut zugleich erkrankt. Als ziemlich konstant wird die Konjunktivitis angesehen (Lipp, Rigler, von Dühring).

Was die übrigen Schleimhäute betrifft, sind noch Alterationen des Kehlkopfes und der Bronchien beobachtet worden. Die Schleimhaut des Magens und des Darmes kann ebenfalls erkranken: Hebra zitiert einen solchen Fall; die Patientin erkrankt an einem Erythema gyratum mit Fieber und stirbt. Bei der Obduktion zeigten sich an der Dünndarmschleimhaut ähnliche rote Kreise wie an der Haut.

Wenn auch die Wandelbarkeit der Hautsymptome eine außerordentliche ist, so wird doch der typische Verlauf, das schubweise Auftreten der Erscheinungen, ihre Flüchtigkeit, sowie ihre Lokalisation in der Mehrzahl der Fälle das Erkennen des Erythems ermöglichen lassen. Die rapide Ausdehnung der einzelnen Effloreszenzen, das Einsinken der zentralen Partien mit der sie begleitenden bläulichen Verfärbung bei roter Verfärbung der Peripherie, ihr Schwinden auf Druck mit vorübergehender Zurücklassung einer gelblichen Teinte wird vor Verwechslungen mit Syphiliden, Herpes tonsurans, Psoriasis vulgaris schützen.

Immerhin können zu Beginn der Erkrankung gewisse differential-diagnostische Schwierigkeiten entstehen und erst der weitere Krankheitsverlauf vermag dann die Diagnose zu sichern. Bei Urticaria ist die Effloreszenz als Quaddel meist ohne Vesikulation oder Blasenbildung, die unbestimmte Lokalisation, die zudem raschem Wechsel unterworfen ist, für die Diagnose maßgebend. Das Erythema nodosum ist durch das Freibleiben der Hand- und Fußrücken in den meisten Fällen, die großknotigen Effloreszenzen, das kontusiforme Verhalten der Beulen, sowie die grössere Intensität der Allgemeinerscheinungen genügend charakterisiert. Die dem E.e.m. eigene Neigung zu gehäuftem Auftreten wurde in letzter Zeit auch für das E. nod. beschrieben (Walgren).

Unter den Affektionen, welche zur Verwechslung mit E. m. in Betracht kommen, würde noch zu erwähnen sein: Varicellae, Variola, Erysipelas, Ekzem, Pemphigus, Urticaria bullosa, Dermatitis herpetiformis Duhring.

Die Beschreibung des E. exs. m. durch Hebra fiel noch in eine Zeit, wo die bakteriologische Methodik noch nicht so vervollkommnet war; Hebra bezeichnete sein von ihm beschriebenes Krankheitsbild als infektiöses Erythem, und man hat demzufolge unrecht getan, dieses Krankheitsbild den idiopathischen Erythemen zuzurechnen. In neuerer Zeit sind Fälle von E. exs. m. beschrieben worden, bei denen bakteriologisch oder klinisch mehr oder weniger scharf charakterisierte Allgemeininfektionen als Aetiologie nachgewiesen werden konnten.

Es fragt sich nun, ob diese Beobachtungen, unter einheitlichen Gesichtspunkten betrachtet, uns in der Frage der Pathogenese des E. e. m. weiterzubringen vermögen. Abgesehen von dem klinischen Verlauf, ähneln die beim E. e. m. erhobenen histologischen Befunde (Gans) außerordentlich den bei den streptogenen metastasischen Dermatosen zu beobachtenden Bildern. Im Folgenden seien die in der Literatur der letzten Jahre (meistens in Gesellschaftssitzungen vorgestellten) Fälle besprochen. Besonders zahlreich sind die Beobachtungen, wo Haut- und Schleimhauteruptionen Anginen vorausgingen.

So beschreibt Schubert einen Fall bei einer Patientin, die wegen Lues II in seine Behandlung trat und gleichzeitig ein typisches Erythema multif. und nodosum aufwies. Der Erythemeruption ging eine Plaut-Vincent'sche Angina voraus. Ob es sich hierbei nicht doch um eine luetische Manifestation gehandelt hat, lassen wir dahingestellt.

Bei den Fällen Oriols (4 Fälle) handelt es sich ebenfalls nicht um ein typisches „idiopathisches" E. exs. m. Hebrae, sondern um septisch-toxische

polymorphe Erytheme vom Charakter der E. e. m. In 2 Fällen wird als Ausgangspunkt ein sekundär infiziertes Ekzem, im Fall 3 eine infizierte Wunde, im Fall 4 ein kariöser Zahn angegeben. Leider fehlt eine eingehendere morphologische Schilderung.

Manassei beschreibt einen Fall von Exs. m., der mit Fieber, starken Nasenblutungen, Gelenk- und Herzerscheinungen (Mitralinsuffizienz) einherging, gleichzeitig bestand eine chronische Tonsilitis. Letztere wurde plötzlich akut, nachdem die Hauterscheinungen bereits im Abklingen waren; mit dem Einsetzen der Angina trat ein neuer Schub von E. e. m. auf. Nach Ansicht Manassei's beeinflußte in diesem Falle das Vorhandensein von Residuen einer Lungentuberkulose den Verlauf der Infektion.

In dem Falle Wertheim's (22jähriger Student) wird eine eiternde Zahnfistel als Ausgangspunkt für ein rezidivierendes, chronisch verlaufendes E. e. m. der Mundschleimhaut, der Augenbindehaut und der Lider mit verschwindend geringer und zeitlich später als die Schleimhauterscheinungen einsetzender Beteiligung der Haut angesehen. Wertheim fügt hinzu, daß der betreffende Patient zu „rheumatischen Affektionen hereditär disponiert sei".

Den bisher angeführten Fällen ist gemeinsam, daß die Hautaffektion auf das Vorhandensein eines mehr oder weniger zirkumskripten Infektionsherdes zurückgeführt wird. Ob es sich nun hierbei um toxische oder echt metastatische Dermatosen im Sinne Eugen Fränkel's handelt, läßt sich nicht entscheiden, da in keinem Falle bakteriologische und histologische Befunde vorliegen. Es ist Jadassohn durchaus zuzustimmen, wenn er die Notwendigkeit betont, bei der Frage der Aetiologie der noch heute vielfach als idiopathisch bezeichnete Erytheme die bakteriologischen Untersuchungsmethoden im Schnittpräparat mehr zu berücksichtigen. Darüber hinaus können aber, wie Gans zeigte, durch Kulturmethoden, zu denen das

Substrat excidierte Effloreszenzen liefert, viele derartige Fälle aetiologisch erklärt werden.

Im Anschluss hieran seien die Beobachtungen von E. e. m. besprochen, bei denen die Haut- und Schleimhauterscheinungen bei entweder bakteriologisch geklärten oder zumeist klinisch schärfer umschriebenen Allgemeininfektionen auftraten.

Rafin beschreibt bei einem 13jährigen Knaben ein E. e. m. mit besonderer Beteiligung der Schleimhäute und der Augenbindehaut. Es bestand eine schwere Bindehautentzündung, eine grauweiße Verfärbung beider Corneen, Geschwüre der Nasenschleimhaut, Schwellung der Mundschleimhaut, des Rachens und des Zahnfleisches; zugleich bestand eine diffuse Bronchitis. Im strömenden Blut wurde auf der Höhe der Erkrankung der Streptokokkus haemolytikus nachgewiesen. Im Bindehautsack waren zu Beginn grampositive Dipplokokken nachweisbar, diese wurden eine Zeit lang vermißt und 3 Wochen nach der Erkrankung kulturell wieder vorgefunden.

Noll erwähnt ein E. e. m. bei einem in der Entwicklung zurückgebliebenen hypoplastischen Jungen und führt den Erythemschub auf eine tuberkulotoxische Genese zurück (Skrophuloderm mit Lymphomresten).

Török teilt ein gleichzeitiges Auftreten von E. e. m. und nodosum bei einem 18jährigen Mädchen mit, bei welchem die Hauterscheinungen im Anschluß an eine Grippe auftraten.

Panton berichtet über einen Fall, bei welchem 6 Attaken von 2tägiger Dauer nach einer Influenza auftraten. Die Eruption zeigte sich als heftig juckende Papeln, die sich Tags darauf in Blasen umwandelten; die letzten 3 Attaken wurden durch Neuralgien der rechten Gesichts- und Körperhälfte eingeleitet. Panton führt die Hauterscheinungen auf eine Influenza-Toxikämie zurück.

Ebenso beobachtete Kahler 2 Fälle von E. e. m. mit Rötung von Rachen und Tonsillen als Grippekomplikat; Panson beschreibt einen 6 mal rezidivierenden Fall von E. e. m. mit 2 Tage lang bestehender Blaseneruption im Anschluß an Grippe. Brünauer berichtet über 4 Fälle von E. e. m. unter Mitbeteiligung der Schleimhäute (Mund, Lider, Glans, Praeputium); allen 4 Fällen waren Anginen und Grippe vorausgegangen.

4 Fälle von E. e. m. ähnlichen Haut- und Schleimhauterscheinungen teilt Baader mit und belegt unter Berücksichtigung eines gemeinsamen klinischen Verlaufs die ihm auffällig erscheinende Kombination von E. e. m. ähnlichen Veränderungen der Haut und Schleimhaut mit einem eigenen Namen: „Dermatostomatitis". 2 Fälle beschreibt Baader etwas ausführlicher; diese haben den akuten fieberhaften Beginn, mit Kopfschmerzen, Conjunktivitis, Halsschmerzen und geringgradiger Bronchitis gemeinsam. Die Befunde an Haut und Schleimhäuten waren folgende: Schwere Stomatitis, diphtheroide Beläge an der Mund- und Rachenschleimhaut, die beim Abschaben blutende Erosionen hinterließen. In dem einen Fall war die Genitalschleimhaut in der Form einer papulösen Effloreszenz am kleinen Labium, im anderen in Gestalt von Erosionen an der glans penis mitbeteiligt. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung zeigten sich beim ersten Falle an den Oberschenkeln Papeln von rosa Farbe, die später Kokardenform annahmen. Beim zweiten Fall traten am linken Oberarm markstückgroße runde Effloreszenzen von Kokardenform auf, ferner am rechten Bein zerstreut 4 Eruptionen von Linsen- bis Pfennigstückgröse mit heller Peripherie und rötlich-braunem Zentrum. Die Ähnlichkeit dieser Krankheitsbilder mit dem E. e. m. fällt Baader selbst auf. In dem einen Fall konnten im Sputum Influenzbazillen nachgewiesen werden. Nichtsdestoweniger stellt Baader ein neues Krankheitsbild auf: Dermatostomatitis.

Monocorps bemerkt zu dieser Arbeit, daß er einen ähnlichen Fall als Komplikation einer bestehenden Grippe beobachtet habe. Er betont zunächst die Gemeinsamkeit des klinischen Verlaufs seines Falles mit den von Baader berichteten.

Zur Zeit einer kleinen Grippeepidemie in der Klinik erkrankte eine 27jährige Frau bei schwerem Krankheitsgefühl mit Kopfschmerzen, Halsschmerzen und mäßigem Fieber. Mit dem weiteren Fieberanstieg — 14. Krankheitstag — Krankenhausaufnahme, gleichzeitig Haut- und Schleimhauterscheinungen. Befund: Leichte Konjunktivitis, Augen tief haloniert, über dem unteren Orbitalrand ziemlich scharf abgegrenzte düsterrot verfärbte druckempfindliche Schwellung. Die Hauterscheinungen, die am Stamm nur spärlich, an den Extremitäten — besonders den unteren — reichlich vorhanden sind, waren polymorph. Das anfangs erythematös-urticarielle Bild wich in den nächsten beiden Krankheitstagen einem papulösen Exanthem. Die Einzelefflorescenzen wiesen in der Mehrzahl feine zentrale Bläschen auf und verfärbten sich hämorrhagisch. Temperatur: 40°. Blutbild: Leukozyten: 14500; sonst o. B. Die gleichzeitig neben den Hautveränderungen bestehende Schleimhauterkrankung fand sich sowohl an den Mund- und Rachen-, als auch an den Genitalschleimhäuten: flache, scharf begrenzte Roseolen am weichen und harten Gaumen, Tonsillen und Uvula mit ziemlich festhaftenden, beim Abheben Blutung hinterlassenden graugelblichen diphtheroiden Belägen. An den Lippen in Abheilung begriffener krustös belegter Herpes. Laryngoskopisch: An den Stimmbändern symmetrische Erosionen. Am introitus vaginae mehrere daumennagelgroße etwas tiefer gehende Ulzerationen mit ebenfalls gelbbraunen schmierigen Belägen, bei Berührung sehr schmerzhaft und leicht blutend.

Vom 8.—14. Tage fällt das Fieber langsam remittierend ab und zugleich heilten die Haut- und Schleimhauterscheinungen. Eine am 8. Krankheitstage

vorgenommene Biopsie ergab stark erweiterte und strotzend gefüllte Präcapillaren, mäßige Rundzelleninfiltration, jedoch keine Blutextravasate, die nach dem klinischen Befund hätten erwartet werden können. Mehrfach vorgenommene bakteriologische Untersuchungen (Blut, Tonsillarabstrich, Belag der Genitalulcera) ergaben keine Anhaltspunkte für die Aetiologie des zweifelsohne bakteritischen Prozesses. Ebenso konnten im Schnittpräparat keine Bakterien nachgewiesen werden.

Die Beobachtungen Monokorps über E. e. m.-ähnliche toxische Ex- und Enantheme können noch durch die schon erwähnte Beobachtung Török's ergänzt werden. Auch Panton beobachtete einen ähnlichen Fall. Ferner haben Gron, Brünauer, Gray und Panson ganz ähnliche Fälle veröffentlicht.

Im übrigen wäre bei der Kritik der Baader'schen Arbeit, die in der Aufstellung des neuen Krankheitsbildes der Dermatostomatitis gipfelt, der Hinweis nicht zu vergessen, daß bei toxisch-septischen, speziell E. e. m.-ähnlichen Ex- und Enanthemen, ein gleichwertiges Befallensein von Mund- und Genitalschleimhaut Analaga in der Literatur hat. So entsprechen die von Rosenthal anläßlich des 4. Kongresses der Dermatologischen Gesellschaft in Breslau vorgestellten 3 Fälle von E. e. m. sowohl hinsichtlich der Morphologie als auch des klinischen Verlaufs den Baader'schen Fällen. Ganz den gleichen Verlauf zeigt auch der von Moncorps mitgeteilte Fall.

Daß solche Fälle differentialdiagnostisch zu ausserordentlichen Schwierigkeiten führen können, soll nicht geleugnet werden. Besonders schwierig ist die Diagnose nach Welker in den Fällen, in denen die ersten Erscheinungen nur an der Schleimhaut auftreten und wo neben den Schleimhautmanifestationen in der Mundhöhle auch die Genitalschleimhaut affiziert ist. So waren in den Fällen von Brünauer und Urban neben der Mund- und Rachenschleimhaut auch die Genitalien befallen.

Über die Häufigkeit von gleichzeitigem Befallensein von Haut und Schleimhaut überhaupt gibt die Statistik von Trautman Aufschluß. Hiernach ist in ca. 50% Haut und Schleimhaut beim E. e. m. befallen. In den Fällen, in denen die Schleimhaut zuerst befallen wird, läßt sich die Diagnose aus der Morphologie der folgenden Hauterscheinungen stellen. Ein solitäres Befallensein der Mundschleimhaut kommt so gut wie nie vor.

Bei einem Auftreten der Schleimhauteruption (Gray) vor den Hautefflorescenzen wird man in den ersten Tagen vor die im Folgenden behandelten differentialdiagnostischen Fragen gestellt sein, wobei ich im Wesentlichen den Ausführungen Welker's folge.

In erster Linie wird man beim Auftreten von Blasen an der Mundschleimhaut an Pemphigus zu denken haben und zwar an die Fälle von Pemphigus, die mit solitärer Blasenbildung ohne Hauterscheinungen einhergehen. Die Lokalisation der Blasen ist weder beim Pemphigus noch beim E. e. m. typisch. An und für sich sind diese Fälle ausserordentlich selten. Beide Erkrankungen können bei ihrem ersten Schub mit Fieber und Schüttelfrost einhergehen. Eigentliche Blasen werden sowohl in dem einen wie im anderen Falle auf Grund der anatomischen Sonderheit der Schleimhaut gegenüber der des übrigen Teguments nur selten zur Beobachtung kommen; meist stützt sich der Nachweis von Blasen auf das Vorhandensein von Epithelkrausen um einen der obersten Epithelschicht beraubten rotfeuchtglänzenden oder speckigbelegten Defekt. Ein Entscheid, ob E. e. m. oder Pemphigus vorliegt, wird a priori in diesen Fällen aus den späteren Hauterscheinungen zu treffen sein.

Diese kurzen Hinweise auf die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, die bei der Beurteilung des E. e. m. in den ersten Tagen entstehen können, mögen genügen, um die Wichtigkeit der Kenntnis von dem

wechselnden klinischen Verlauf des E. e. m. für die Praxis zu zeigen.

Wie eingangs schon erwähnt wurde, sind die Manifestationen an Haut und Schleimhaut bei den toxisch-septischen Ex- und Enanthemen nur als Symptom zu bewerten, und es muß unser Bestreben sein, möglichst die Faktoren kennen zu lernen, die zur Auslösung der in vorliegender Arbeit besonders interessierenden E. e. m.-ähnlichen Ex- und Enanthemen führen können. In diesem Zusammenhang sei der Forderung Jadassohn's, wonach bei den sogenannten idiopathischen Exanthemen den Bakterienbefunden in der Haut erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken sei, gedacht und ihre Berechtigung betont. In der Literatur finden sich nur wenige, in dieser Richtung verwertbare Angaben, nur in den seltensten Fällen wurde bei den histologischen Untersuchungen auf Bakterienbefunde besonders geachtet. Abgesehen hiervon scheinen die bakteriologischen Methoden (Blutkulturen, Rachen-, Nasenabstriche, Tierversuche) ebenfalls bei der Suche nach der Aetiologie nicht in genügendem Maße berücksichtigt worden zu sein. In einer Reihe von Fällen ist bei systematischem Suchen nach der bakteriellen Grundursache gelungen, dieselben zum Teil wenigstens klarzustellen.

Bei den Fällen von Baader, Rafin u. Moncorps wurden Influenzbazillen, Streptokokkus hämolytikus und Streptokokkus viridans nachgewiesen. Klinisch wiesen diese Fälle sowohl im gesamten Krankheitsverlauf, als auch in der Morphologie der Haut-Schleimhauterscheinungen viele weitgehende Ähnlichkeit auf; bei der Beurteilung nach streng bakteriologischen Gesichtspunkten würde es sich dagegen um differente Krankheitsbilder handeln. Hierbei ist noch darauf hinzuweisen, daß Streptokokken sehr häufig bei den Influenzafällen der Pandemie von 1918/19 gefunden wurden und, daß mit Hinsicht auf den klinischen Verlauf der Fälle von Baader, Moncorps und Rafin daran gedacht werden muß, ob nicht die

Hauterscheinungen in den genannten Fällen Manifestationen einer Grippeerkrankung sind.

Im folgenden sei ein im gleichen Sinn zu deutender 5. streptogener Dermatosen-Fall mitgeteilt:

Eine 34 jährige Prostituierte wurde wegen Gonorrhoe polizeilich der Klinik überwiesen.

Eigene Anamnese: o. B. Wassermann'sche Reaktion stets negativ. Die Untersuchung der inneren Organe ergibt keinen pathologischen Befund. Am Genitale findet sich eine mäßige Sekretion aus der Cervix. Die mikroskopische Untersuchung des Sekrets ergibt positiven Gonokokken-Befund. Am 10. Tage des Krankenhausaufenthaltes erkrankt die Patientin unter schwerem Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, starkem Schnupfen und Conjunktivitis. Am 27. 2. beträgt die Morgentemperatur 38,5. Bei der Untersuchung findet sich scharf abgegrenzte Rötung des Gaumenbogens. Die Tonsillen sind nicht hypertrophisch, keine Beläge, keine Pfröpfe. Therapeutisch wird Phenacetin, -Coffein gegeben, Mittagstemperatur: 37,6. Patientin fühlt sich etwas besser. Am Abend steigt die Temperatur auf 39,1 an. Es bestehen starke Kopfschmerzen. Das Zahnfleisch ist aufgelockert und zeigt über der rechten oberen Incivisis einen linsengroßen, flachen, scharfbegrenzten Epitheldefekt mit deutlicher Epithelkrause. Die hintere Rachenwand ist stark gerötet, ebenso die Tonsillen und die Zunge, letztere macht einen geschwollenen Eindruck.

Am Oberschenkel beiderseits, besonders an der Aussenseite tritt ein morbilliformes Exanthem auf, das sich am nächsten Morgen in geringerer Intensität auch auf dem Bauch zeigt. Es besteht kein Jucken.

Am 2. 3. finden sich an beiden Gaumenbögen schmierige, diphtheroide Beläge, die beim Abheben einen flachen, leicht blutenden Defekt hinterlassen. Die gleiche Erscheinung ist am Zahnfleisch und der Uvula zu beobachten. Es besteht starker

Schnupfen und schweres Krankheitsgefühl. Das morbiliforme Exanthem hat sich weiter ausgebreitet, doch hat es seinen Charakter mehr nach der Seite eines papulösen Exanthems geändert. Die Patientin leidet immer noch an starker Conjuktivitis.

Die bakteriologische Untersuchung ergibt:

Tonsillarabstrich: Reinkultur von Streptokokkus viridans,

Mehrfache Blutkultur: steril,

Pfeiffer'sche Influenzbazillen ließen sich nicht nachweisen.

Blutbild am 4. 3.: Weisse: 7500
Neutroph.: 68%
Lymphoz.: 27%
Monon: 2%
Übergangs: 1%
Eosinoph.: 0%

Morgentemperatur: 38,4°

Abendtemperatur: 38,9°; es besteht geringe Bronchitis.

5. 3.: Die Beläge bestehen unverändert, Temperatur: 39,5°. Seit gestern zeigen sich an der Streckseite beider Oberarme z. T. ringförmige, z. T. girlandenförmige, leicht erhabene Rötungen, die trotz ihrer Prominenz bei der Palpation kaum fühlbar sind.

6. 3: Die an den Armen beschrieben Veränderungen finden sich heute auch an beiden Unterschenkeln. Am rechten Unterschenkel hat die Hautaffektion den Charakter eines Erythema nodosum, während die Streckseiten der Unterarme bis auf die Handrücken herab typische Irisformen des E. e. m. aufweisen. Das papulöse Exanthem ist im Verschwinden begriffen, Abendtemperatur: 39,5°. Die Schleimhaut zeigt noch denselben Befund wie am 2. 3., jedoch zeigt die hintere Rachenwand noch stärkere Beläge. Die Gingivitis ist zurückgegangen, ebenso die Schwellung der jetzt dick grauweißlich belegten Zunge. An der Uvula immer noch

2 linsengroße, zirka 1 Millimeter tiefe Schleimhautulzerationen.

7. 3.: Die Temperaturen halten sich von jetzt ab unter 37°, die Patientin fühlt sich immer noch sehr schwach. Das papulöse Exanthem ist verschwunden, die E. e. m.-ähnlichen Veränderungen an den Armen und Unterschenkeln bestehen noch unverändert.

11. 3.: Sämtliche Hauterscheinungen, ebenso wie die Schleimhauterscheinungen sind fast verschwunden. Nach 5 Tagen trat bei der Patientin ein Rezidiv auf:

16. 3.: Wiederauftreten eines gelblich-weissen Belags am Gaumen. Am Rücken erneutes Auftreten eines makulopapulösen Exanthems, ebenso an beiden Oberarmen. Die Effloreszenzen sind von einer schmalen anämischen Zone umgeben.

20. 3.: Die Patientin macht einen sehr kranken Eindruck, das Gesicht ist stark eingefallen, an der hinteren Rachenwand grau-gelblicher Belag. Am linken Oberarm hat sich das makulo-papulöse Exanthem in regelrechte Kokarden umgewandelt.

22. 3.: Patientin macht heute einen besseren Gesamteindruck. Das Exanthem ist überall im Abblassen.

27. 3.: Der Patientin geht es weiter gut; Temperatur dauernd auf der Norm. Urethral- und Cervicalsekret wurde Gonokokken-frei befunden.

1. 4.: Es fanden sich bei der Patientin nach Provokation keine Gonokokken mehr in der Urethra und der Cervix. Das Allgemeinbefinden ist relativ gut. Rachenhöhle: o. B. Patientin kann geheilt entlassen werden.

Sowohl der oben mitgeteilte, als auch die von Moncorps, Baader, Brünauer, Rosenthal, Rafin beschriebenen Fälle sind nach den gemeinsamen Gesichtspunkten zu betrachten. Es handelt sich um Krankheitsbilder, deren klinischer Verlauf und die

Morphologie sich ausserordentlich ähneln und die entweder typischen E. e. m. Hebrae ansprachen oder ihnen weniger schwere Allgemeininfektionen In einigen Fällen gelang es, dieselben bakteriologisch zu erfassen. Von dem klassischen Bild des E. e. m. Hebrae unterschieden sich die hier behandelten Fälle durch die Schwere der sie begleitenden Allgemeinerscheinungen.

Vergleicht man die beim E. e. m. festgestellten histologischen Veränderungen mit jenen der streptogenen, metastatischen Dermatosen, so fällt eine weitgehende Übereinstimmung der Befunde insoweit auf, als bei beiden die ersten Anzeichen der Erkrankung weit ab vom primären Sitz, der die Gewebsschädigung auslösenden Ursachen, nämlich in und unmittelbar unter der Epidermis gelegen sind. Bei beiden Erkrankungen treten zu Beginn die eigentlichen zirkulär-entzündlichen Gewebsänderungen an der Haut völlig zurück gegen rein serös-exsudativen. Versucht man sich unter Berücksichtigung dieser Zusammenhänge eine Vorstellung von dem Zustandekommen der Gewebsänderungen beim E. e. m. zu machen, so wird man zwingend darauf hingewiesen, entsprechend dem Auftreten der Streptokokken in den Gefäßen bei streptogenen Dermatosen, daß, wenn auch nur zeitweilige Vorhandensein einer Noxe irgendwelcher Art in den Gefäßen des Papillarkörpers und der oberen Kutis bei E. e. m. anzunehmen. Man darf sogar noch weiter gehen und sagen, daß es zunächst rein toxische Wirkungen dieser Noxe sein können, die zu den bekannten Veränderungen führen.

Ob man geneigt ist, als Erreger des E. e. m. ein lediglich in seiner Virulenz herabgesetzten Streptokokkus oder einen diesem nachstehenden (Gans) vielleicht spezifischen Art (Jadassohn), anzunehmen, ob es sich eher um rein toxische (Argney, Narr) oder gelegentlich um Einwirkung anderer unbekannter Erreger (Scarlatina Lepra u.a.) handelt, dürfte nach Gans nur von Fall zu Fall und dann nur mit Vorbehalt zu entscheiden sein.

Wenn es nun auch sowohl in dem von uns beschriebenen als auch von Moncorps publizierten und noch zu veröffentlichenden weiteren Fall nicht gelang, im histologischen Schnitt Bakterien nachzuweisen, so glauben wir doch mit Gans unsere Fälle den metastatischen streptogenen Dermatosen zurechnen zu dürfen. Gerade bei den streptogenen metastatischen Dermatosen betont Gans, daß schon länger vor der Einwanderung der Bakterien Epithelveränderungen bis zur Nekrose beobachtet werden können. Schon die bloße Anwesenheit derselben innerhalb der Gefäße vermag durch die Absonderung von Toxinen eine weit über den Ort der intravesculären Ablagerung hinausgehende Wirkung zu entfalten.

Die Zusammenstellung der in der Literatur niedergelegten Ergebnisse im Zusammenhang mit dem von Moncorps beobachteten Fälle legt den Gedanken nahe, in den klinisch unter dem Namen E. e. m. zusammengefassten Krankheitsbild ein Symptom einer streptogenen Erkrankung zu sehen. Nach den bisherigen Beobachtungen läßt es sich nicht entscheiden, doch in Erwägung zu ziehen, ob das klassische E. e. m. Hebrae lediglich der Ausdruck einer Toxinwirkung streptokokkenhaltiger Infektionsherde (Zähne, Tonsillen usw.) ist oder ob die dem von Hebrae beschriebenen E. e. m. ähnlichen Exantheme einer echten streptogenen metastatischen Dermatose entsprechen. Jedenfalls weisen unsere Beobachtungen nachdrücklich auf die von Jadassohn betonte Notwendigkeit hin, mehr als bisher den bakteriologischen Untersuchungsmethoden Beachtung zu schenken.

---

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Professor Dr. med. Ritter von Zumbusch für die Überlassung des Themas, Herrn Privatdozent Oberarzt Dr. Julius K. Mayr für die Übernahme des Referats und Herrn Assistenzarzt Dr. K. Moncorps für die Unterstützung bei der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

---

## Literaturverzeichnis.

Asal-Falk: Kopliks bei Grippe — Münch. med. Wo. Nr. 12/1922

Arzt: Eryt. exsud. multif. — Zentralbl. f. H. u. Gesch. Nr. 4 S. 490

Baader: Dermatostomatitis — Arch. f. Derm. H. 2 S. 149. 1925

Berry: Differentialdiagnose der Exantheme — Brit. med. Journ. Nr. 3194 S. 439—440/1922; ref. Zentralbl. f. H. u. Geschl. Nr. 5 S. 309

Buller: Eryth. exsud. mult. — Arch. of derm. a. syphilol. Bd. 5 H. 5 S. 682/1922; ref. Zentralbl. f. H. u. Geschl. Nr. VI S. 260

Brünauer: Zur Klinik d. Eryth. exsud. mult. (Hebrae) Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 142 H. 2

Ehrmann: Neurodermitis generalisata und Eryth. exsud. mult. antibrachii — Zentralbl. f. H. und Geschl. Nr. VI S. 332

Fischl: Eryth. mult. d. Mundh. — Zentralbl. f. Derm. u. Syph. Nr. VI/334

Gans: Die Histopathologie polymorph. exsud. Dermatosen in ihrer Beziehung zur speziellen Aetiologie — Arch. f. Derm. u. Syphil. Bd. 130

Gray: Fall von recidivierender Stomatitis — Proc. of the roy Soc. of med. Bd. 15 Nr. 11 of dermatol. S. 50/1922; ref. Zentralbl. f. H. u. Geschl. Bd. VII S. 48

Kahler: Erfahrungen über die spanische Krankheit (Influenza) — Wien. klin. Wo. Nr. 4. 1918

Leichtentritt: Demonstration eines Falles von Influenzasepsis — Zentralbl. f. H. u. Geschl. Bd. XI S. 400

Manassei: Über das polymorphe Erythem — Polikliniko sez prat. Jg. 22 H. 46 S. 1502. 1926

Moncorps: Dermatostomatitis — eine Grippekomplikation Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 150 H. 1

Morawetz: Über scharlachartige Exantheme bei der spanischen Grippe — Wien. klin. Wo. H. 47/1918

Nadel: Erythem. exsud. multif.-polska gazeta Cecarska Jg. 1 Nr. 50 S. 935/1922; ref. Zentralbl. f. H. u. Geschl. Bd. VIII. S. 123.

Nobl: Mult. exsud. Erythem. — Zentralbl. f. H. u. Geschl. Bd. XI. S. 404.

Oriol: Herdinfektion als Ursache von Erythem. exsud. mult. — New Orleans med. a surg Bd. 76 Nr. 5 S. 247—249 1923; ref. Zentralbl. f. H. u. Geschl. Bd. XI S. 312.

Oberndorfer: Ueber die pathol. Anatomie der influenzaart. Epidemie im Juli 1918 — M. m. W. H. 30. 1918.

Panton: Rezidivierende Blaseneruption nach Influenza — Brit. med. journ. Nr. 308 S. 995; ref. Zentralbl. f. H. u. Geschl. Bd. VI S. 275

Porias: Eryhtem. mult. mit Effloreszenzen an der Zunge — Zentralbl. f. H. u. Geschl. Bd. VII. S. 453

Rafin: Conjunktivitis, Rhinitis und Stomatitis aphtosa mit Eryth. mult. — Klin. Monatsbl. f. Augenkl. Bd. 68 S. 216—220. 1922.

Schöppler: Pathol. anatomische u. bakteriologische Befunde bei dem sogen. Morbus Ibericus — M. m. W. H. 32. 1918.

Schubert: Lues II mit gleichzeitigem Erythema mult. u. nodosum — Zentralbl. f. H. u. Geschl. Bd. XV. S. 407.

Schumacher: Grippeexanthem — Zentralbl. f. H. u. Geschl. Bd. XIV. S. 33.

Schumacher und Moncorps: Ueber Haut- und Schleimhauterscheinungen bei Grippe — Zentrbl. f. H. u. Geschl. Bd. XVI. S. 289.

Schweitzer: Erythem. mult. — Arch. of dermat. a syphilol. Bd. 9 Nr. 1, 5, 38. 1924; ref. Zentr. f. H. u. Geschl. Bd. XII. S. 268.

Tedeschi: Ein interessanter klinischer Fall von Herpes Iris — Ciorn. ital. d. malatt. vener. ed. pelle Bd. 69 H. 2 S. 250—258, 1923 ref. Zentr. f. H. u. Geschl. Bd. IX S. 384.

Török: Gleichzeitiges Auftreten von Eryth. exsud. mult. u. nodosum; Zentralblatt f. H. u. Geschl. Bd. XVII S. 628.

Walgren: Epid. Auftreten von Erythem nodosum — Beitrag zur Klinik der Tbc. Bd. 53 H. 1 S. 143—151, 1923.

Welker: Blasenerkrankungen der Mundschleimhaut — Inaugural-Dissertation München 1925.

Wertheim: Ueber einen Fall von rezidivierendem Eryth. exsud. mult. mit vorwiegender Lokalisation an den Schleimhäuten — Dermat. Zeitschr. Bd. 36 S. 125— 130.

Wile: A case for diagnosis — Arch. of dermat. a syphilol. Bd. 8 Nr. 6 S. 879, 1923; ref. Zentrbl. f. H. u. Geschl. Bd. XII S. 41.

Wolf: Erythem. exsud. mult. (Hebrae) — Mracek Handbuch der Hautkrankheiten Nr. 1, 1902.

## Lebenslauf.

Ich bin geboren am 28. August 1902 zu Vidin (Bulgarien). Ich besuchte dort die Volksschule vom 7. bis zum 11. Lebensjahre, dann bis zum 14. Lebensjahre das Progymnasium dortselbst, dann im gleichen Orte das Gymnasium bis zu meinem 19. Jahre. Ich erlangte das Zeugnis der Reife 1921.

Vom Jahre 1921 ab habe ich an der Universität Graz Medizin studiert und im Jahre 1924 dort mein Physikum bestanden. Von Ostern 1924 ab studierte ich an der Universität München, wo ich mein Staatsexamen im Herbste 1926 ablegte.